



東北大学



解禁時間(テレビ・ラジオ・WEB)：平成20年9月9日(火)午前6時
(新聞)：平成20年9月9日(火)付朝刊

平成20年9月2日

報道機関 各位

仙台市青葉区星陵町4-1
東北大学加齢医学研究所研究推進委員会
電話 022-717-8442 (庶務係)

東京都千代田区四番町5番地3
科学技術振興機構 (JST)
電話 03-5214-8404 (広報課)

キラーT細胞のはたらきを調節する受容体分子を発見

移植免疫、癌免疫、感染免疫などにおいて中心的な役割を担うキラーT細胞のはたらきの強さを、免疫細胞上にある受容体の一種であるPIR (ピア) -B というタンパク質が調節していることを、東北大学加齢医学研究所の遠藤章太助教、高井俊行教授 (遺伝子導入研究分野) の研究グループが突き止めた。PIR-B が欠損したマウスでは皮膚移植片の生着率が低下して拒絶され易くなる反面、癌免疫が増強され、癌細胞の増殖が抑えられた。この受容体のはたらきを自在にコントロールする方法が見つければ、皮膚移植、臓器移植、骨髄移植、癌、感染症の患者にとって朗報となろう。この研究は、JST 戦略的創造研究推進事業チーム型研究 (CREST) の一環として行われ、この成果は米国科学アカデミー紀要 2008 年 9 月号での論文掲載に先立ち、9 月第二週に電子版で公開される。

つきましては、成果の内容に関する説明会を下記のとおり行いますので、お知らせいたします。

記

日時 平成20年9月4日(木) 午後4時から午後5時(予定)
場所 東北大学加齢医学研究所
星陵プロジェクト総合研究棟1階セミナー室1
〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4-1

以上

<本件問い合わせ先>

高井 俊行 (たかい としゆき)
東北大学加齢医学研究所 遺伝子導入研究分野 教授
〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4-1
TEL: 022-717-8501

E-mail: tostakai@idac.tohoku.ac.jp

移植医療の成功のためには、シクロスポリンやFK506などの強力な免疫抑制剤を使用することでレシピエントの免疫活性を抑え、拒絶反応をコントロールすることが重要である。また急性骨髄性白血病の有力な治療法である骨髄移植では、レシピエントの免疫作用を弱めてから行われるため、ドナー側の細胞がレシピエント組織を攻撃する移植片対宿主病 (GVHD) に代表される不適合反応をうまく抑えることが成否のポイントとなっている。さらに癌患者では、癌に対する免疫応答がごく弱いものであるために異常自己細胞である癌細胞を効果的に除去できないことが、治療において大きな問題となっている。これら移植された組織、臓器、レシピエント側の組織、癌細胞などを攻撃して破壊してしまう重要な免疫系細胞がキラーTリンパ球 (キラーT細胞) である。キラーT細胞は、その抗原受容体と共刺激分子であるCD8を利用して標的細胞上の抗原ペプチド-MHCクラスI分子複合体を認識し、攻撃する (図1)。

高井教授らはキラーT細胞の活性を制御する免疫細胞上の受容体を調べ、T細胞抗原受容体やCD8と同じくMHCクラスI分子を認識しているPIR-BがキラーT細胞の制御を行うことを突き止めた。PIR-Bを欠損したマウスのキラーT細胞は正常マウスに比べて活性化しており、皮膚移植片の拒絶力が強まり、また癌細胞の定着を効果的に抑制した (図2)。この分子機構はMHCクラスI分子を巡る分子どうしの競合関係であると思われる、実際にCD8がMHCクラスI分子に結合するのをPIR-Bが立体障害により阻害していることを示唆するデータが得られたため (図3)、PIR-BがキラーT細胞の攻撃力の強さを調節していると結論付けた (図4)。

高井教授らは2004年に今回の分子であるPIR-BがヘルパーT細胞の活性化を、樹状細胞の活性化を抑えることを通じて抑制することを見つけているが、今回の発見はこれまで不明であったキラーT細胞に対してもPIR-BがCD8分子の認識を邪魔することでそのはたらきを抑制することを突き止めたものである (別添図)。

前回の発見と併せ、PIR-BはヘルパーT細胞にもキラーT細胞にもそれぞれ別々のメカニズムで抑制的に作用していることを解明したことになる。

<今後期待できる成果>

PIR-BのMHCクラスI分子結合活性のある部分を薬剤として投与するなど、PIR-BによるキラーT細胞抑制効果をうまく利用すれば、皮膚移植、臓器移植、骨髄移植の生着率を上昇させることができる。また逆にPIR-BのMHCクラスI分子結合活性を阻害する薬剤が開発できれば、癌免疫を増強させることができ、またウィルス感染などへの抵抗力の向上が図れるなど、広範囲に応用が期待される。また、慢性リウマチ関節炎など、キラーT細胞の活性が亢進している自己免疫疾患の治療にも応用可能と考えられる。

<本研究テーマが含まれる科学技術振興機構の研究領域等は以下の通りである>

研究領域：JST 戦略的創造研究推進事業 チーム型研究 (CREST) 「免疫難病・感染症等の先

進医療技術」〈研究総括：岸本忠三 大阪大学教授〉

研究テーマ：「IgL 受容体の理解に基づく免疫難病の克服」（研究代表者：高井俊行）

研究期間：平成 13 年 - 平成 18 年

〈本研究テーマに対する研究支援は上記の他、以下の各所から得られた〉

1. 21 世紀 COE プログラム「シグナル伝達病」（拠点リーダー：菅村和夫 東北大学教授）平成 15～19 年度
2. グローバル COE プログラム「Network Medicine」（拠点リーダー：岡 芳知 東北大学教授）平成 20 年度～
3. 文部科学省科学研究費補助金：基盤研究（A）（代表者：高井俊行）
4. 文部科学省科学研究費補助金：特定領域研究「免疫系自己」（代表：湊長博 京都大学教授）

〈論文名〉

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

「Regulation of cytotoxic T lymphocyte triggering by PIR-B on dendritic cells」

（日本語訳：樹状細胞上の PIR-B による細胞傷害性 T リンパ球の活性化の調節）

by Shota Endo, Yuzuru Sakamoto, Eiji Kobayashi, Akira Nakamura, and Toshiyuki Takai

〈用語解説〉

PIR（ピア、ペア型イムノグロブリン様受容体）

PIR は、免疫細胞上にある受容体の一種で、PIR には免疫を強めると考えられる PIR-A と、逆に弱める PIR-B があり、いずれも主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラス I 分子を認識する。PIR-A のはたらきはよく分かっていないが、PIR-B は多様な局面で抑制的な役割を担うことが分かってきている。

MHC クラス I 分子

（major histocompatibility complex 主要組織適合遺伝子複合体）

MHC 分子は、細胞内で抗原が分解されてできたペプチドを分子の先端に結合して細胞表面に発現する。

T 細胞は、抗原を直接認識することができず、細胞表面に発現する抗原ペプチドと MHC 分子を複合体として認識する。白血球型、HLA 型と呼ばれるものとはほぼ同義。

レシピエント

他の人から提供された臓器・組織・血液を移植、輸血してもらう人のこと。

T 細胞

胸腺に由来する免疫細胞で、樹状細胞から提示を受けた異物を T 細胞抗原受容体と共刺激分子を使って認識し、抗原に対抗するための免疫反応を起こさせ、あるいは制御する細胞である。ヘルパー T 細胞、キラー T 細胞、レギュラトリー T 細胞が知られている。ヘルパー T 細胞は MHC クラス II 分子上の抗原ペプチドを認識して細菌や寄生虫感染に対抗するのに対し、キラー T 細胞は MHC クラス I 分子上の抗原ペプチドを認識し、ウイルスや細胞内寄生性細菌に感染した細胞の排除、移植片の攻撃、癌細胞の攻撃を行う。

共刺激分子

T 細胞の抗原認識の際に、主刺激となる T 細胞抗原受容体からの刺激に対して、協調して作用するシグナルを伝える分子。共刺激がないと T 細胞は活性化できずに不応答になることが知られており、免疫応答には不可欠であることが知られる。代表的な T 細胞の共刺激分子には、CD4, CD8, CD28 などがある。

CD8

キラーT細胞がもつ共刺激分子で、MHCクラスI分子を認識することでキラーT細胞の抗原受容体が抗原ペプチドとMHCクラスI分子複合体を認識することを助ける。CD8が無いマウスはキラーT細胞そのものが発達しない。ヘルパーT細胞がMHCクラスII分子を認識する際にはCD4という共刺激分子を使う。

樹状細胞

異物である抗原を細胞内に取り込んで加工し、MHCクラスII分子やMHCクラスI分子上に抗原ペプチドを載せ、ヘルパーT細胞とキラーT細胞に提示することで免疫応答を開始させる、組織にくまなく分布する重要な細胞。この細胞表面上に制御性MHCクラスI受容体であるPIR-Bが発現する。